

МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616.94-036:616-091.8

РОЛЬ АПОПТОЗУ У ПЕРЕБІГУ СЕПСИСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Колоскова О.К., Крецу Н.М.

Буковинський державний медичний університет

Проблема неонатального сепсису є однією з невирішених проблем сучасної неонатології. Критичні стани новонароджених, включаючи сепсис, часто супроводжуються розвитком поліорганної недостатності, яка пов'язана з загибеллю клітин. Клінічні та експериментальні спостереження дозволяють припустити, що важливу роль в механізмі поліорганної невідповідності відіграє «програмована загибель» клітин шляхом апоптозу. Останніми роками в експериментальних роботах показано, що кардіоміоцити підлягають апоптозу під впливом ішемії, імунного запалення та токсичних факторів. Подальше вивчення плазматичних маркерів апоптозу (ФНП- α , sFas/sFasL-система, p53 и bcl-2), у перспективі сприятиме детальнішому розумінню механізмів ураження кардіоміоцитів при сепсисі у новонароджених та сприятиме оптимізації ранньої діагностики даного захворювання.

Ключові слова: сепсис, апоптоз, плазматичні маркери апоптозу, кардіоміоцити.

Проблема неонатального сепсису та надання медичної допомоги новонародженим, що страждають на дану патологію, є однією з невирішених проблем сучасної неонатології. Це зумовлене постійною зміною етіологічної структури та біологічних особливостей збудників генералізованих інфекцій, організаційними умовами та підходами до надання медичної допомоги новонародженим, неспецифічністю ранніх клінічних проявів сепсису, обмеженими можливостями бактеріологічного та вірусологічного обстежень, недостатнім матеріально-технічним забезпеченням, а також застарілими підходами до профілактики, діагностики та лікування [9].

Сепсис – генералізована реакція макроорганізму на інфекцію, а сепсис новонароджених – це клінічний синдром системної запальної відповіді, що супроводжується бактеріємією і трапляється у неонатальному періоді життя. Наявність клінічних проявів вирізняє даний стан від транзиторної бактеріємії, що може виявлятися в окремих здорових немовлят [6]. Згідно визначення, прийнятого у 1991 р. на Узгоджувальній конференції Американської колегії пульмонологів та Асоціації медицини критичних станів (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference), діагноз сепсису встановлюється лише тоді, коли має місце синдром системної запальної відповіді, що розвинулась внаслідок інфекції, тобто спостерігаються клінічні докази існування інфекційного процесу та(або) виділення із внутрішнього середовища організму культури збудників [6].

Критичні стани новонароджених, включаючи сепсис, часто супроводжуються розвитком поліорганної недостатності, яка пов'язана з загибеллю клітин паренхіматозних та непаренхіматозних органів. Клінічні та експериментальні спостереження дозволяють припустити, що важливу роль в механізмі поліорганної невідповідності відіграє «програмована загибель» клітин шляхом апоптозу [1, 7-8]. Перші припущення щодо існування процесу загибелі клітин у багатоклітинному організмі з'явилися ще напри-

кінці XIX століття. Однак визнання апоптозу (із грецького *apoptosis* – обпадання) як фізіологічного явища, відбулося у 1972 році, коли англійські дослідники Kerr, Wyllie, Currie представили переконливі морфологічні докази існування даного процесу. Під апоптоз розуміють енергетично-залежний процес, керований генетичною програмою, у результаті якого відбувається фрагментація ДНК та клітина фрагментується на невеличкі апоптотичні тільця (S. Nagata, 1997). Слід зазначити, що оскільки цілісність клітинної мембрани зберігається, внутрішньоклітинний вміст не потрапляє до міжклітинного простору, і тому не спостерігається типової для некрозу запальної реакції [4]. Більшість апоптотичних клітин *in vivo* зазнають фагоцитозу і вторинної дегенерації у фаголізосомах. Причому небезпека переносу генетичного матеріалу при цьому відсутня, оскільки ДНК у таких тільцях підлягає попередньому руйнуванню (Л.И. Аруин, 2000). Описані три фази апоптозу: початкова, ефекторна та фаза деградації. У початкову фазу клітина отримує сигнали, які запускають апоптотичний процес. Ефекторна фаза характеризується тим, що вже активуються безпосередньо механізми апоптозу, але на даному етапі процес залишається оборотним. Фаза деградації представлена необоротними змінами, коли клітина зазнає самодеструкції. Тривалість змін клітин у процесі апоптозу залежить від типу клітин та стимулів, які на неї впливають. Зазвичай, процес триває від 12 до 24 годин. Морфологічні зміни клітин, у вигляді фрагментації ядерної ДНК на олігонуклосоми та нуклеосом, що вважається біохімічним маркером апоптозу, спостерігаються впродовж останніх 2-3 годин [5]. Саме визначення такої фрагментації ядерної (але не мітохондріальної) ДНК лежить в основі гістохімічних та імуногістохімічних методів діагностики апоптозу (H. Bonkhoff, T. Fixemer, 1999).

За певних умов клітина здатна автономно ініціювати свою загибель («суїцидальна програма»), проте у ряді випадків даний процес може стимулюватися екзогенними чинниками, одними

з яких є родина прозапального цитокіну – фактору некрозу пухлини α (ФНП- α). Компоненти сімейства ФНП- α взаємодіють із відповідними рецепторами, що утворюють родину ФНП-Р, до їх числа входять ФНП-Р1 (ФНП- α рецептор 1-го типу, Fas (Fibloblast associated), відомий також під назвою APO-1 (APOptosis-1), та ін. [4]. Саме послідовність подій, що приводять клітину до апоптозу в результаті взаємодії білків із сімейства ФНП зі специфічними рецепторами найбільш добре вивчена. Яскравим представником цієї групи білків є система Fas/Fas-L. Взаємодія Fas з Fas-L (ліганд) приводить до апоптозу клітини (табл. 1).

Таблиця 1

**«Рецептори смерті» та їх ліганди
(Ю.М. Степанов та співав., 2000) [26]**

«Рецептори смерті»	«Ліганди смерті»	Рецептори-«пастки»
TNFR1	TNF	sTNFR*
Fas	FasL	sFas*
DR3	Apo3L	?
DR4	Apo2L	DcR1, DcR2, OPG*
DR5	Apo3L	DcR1, DcR2, OPG*
DR6	?	?

Примітки: TNF – ФНП; TNFR1 – ФНП-Р1; FasL – Fas-ліганд; DcR1 – Decoy Receptor 1; DcR2 – Decoy Receptor 2; OPG – остеопротегерин; * – розчинні форми рецепторів.

Людський Fas складається з 325 амінокислотних залишків і відноситься до мембранних білків I типу. Тобто у його структурі можна виділити позаклітинний, трансмембранний і цитоплазматичний домени. Приблизно 80 амінокислотних залишків утворюють домен смерті (DD), що залучається до білок-білкової взаємодії, генеруючи сигнал смерті. Ген Fas у людини локалізований на довгому плечі 10 хромосоми й складається з 9 екзонів, експресується на активованих Т-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах, а також на неімунних клітинах легень і серця. Fas-L – це мембранний білок II типу з масою 40 kDa із сімейства ФНП, домінує на Т-клітинах та НК-клітинах. FasL існують у двох формах – мембрано-зв'язаній (mFasL) та розчинній (sFasL). Мембрано-зв'язана форма перетворюється на розчинну під впливом металопротеїнази матрилізину [4]. При зв'язуванні ліганда з рецептором відбувається олігомеризація цитоплазматичних білків: DD (домен смерті), що відноситься до рецептора, адапторного білка – FADD (Fas-асоційований домен смерті), що містить DED – ефекторний домен смерті та прокаспазу-8. У результаті даного процесу відбувається активація апоптоз-специфічної протеази-каспазу-8 і розвиваються характерні для апоптозу процеси [2, 10].

В індукції «програмованої загибелі» клітин важлива роль належить білку p53 із молекулярною масою 53 kDa, локалізованому в ядрі клітини, що є одним з регуляторів апоптозу. У здорових клітинах концентрація p53 підтримується на низькому рівні через його короткий період напівжиття і деградації у протеосомах. На ран-

ніх стадіях ушкодження ДНК підвищується його експресія, що спричиняє блок клітинного циклу у фазі G1 і G2 до реплікації ДНК і мітозу, відповідно сприяючи репарації ушкодженої ДНК і запобігаючи тим самим появі мутантних клітин. Якщо ж активність репараційних систем недостатня й ушкодження ДНК зберігаються, то в таких клітинах індукується «програмована загибель» клітин, що призводить до захисту організму від присутності клітин з ушкодженою ДНК [10].

Важлива роль у регуляції процесів апоптозу належить гену Bcl-2. До теперішнього часу відомо, що сімейство клітинних білків Bcl-2 нараховує 17 компонентів, які відносяться або до індукторів апоптозу (Bad, Bax, Bak, тощо), або до інгібіторів (Bcl-2, Bcl-X/L). Білки сімейства Bcl-2 перебувають у постійній динамічній рівновазі, утворюють гомо- і гетеродимери, що, в остаточному підсумку, впливає на розвиток апоптозу клітин. Тому вважають, що співвідношення активних форм даних білків визначають реостат життя й смерті клітини [3, 10].

Нещодавно встановлено, що апоптоз відіграє критичну роль при окремих серцево-судинних захворюваннях (MacLellan WR, 1997). Довгий час вважалося, що такі високодиференційовані клітини, як кардіоміоцити, не гинуть у результаті апоптозу. І лише останніми роками в експериментальних роботах показано, що кардіоміоцити підлягають апоптозу під впливом ішемії, імунного запалення та токсичних факторів (рис. 1).



Рис. 1. Можливі механізми прогресу захворювання при серцевій недостатності

(Модифіковано з Moe GW, Armstrong P, 1999) (Moe GW, 1999)

Враховуючи наведене вище, подальше вивчення, поряд з біохімічними показниками ураження серця, плазматичних маркерів апоптозу (ФНП- α , sFas/sFasL-система, p53 і bcl-2), у перспективі сприятиме детальнішому розумінню механізмів ураження кардіоміоцитів при сепсисі у новонароджених та сприятиме оптимізації ранньої діагностики даного життєнебезпечного захворювання.

Список літератури:

1. Akazawa Y., Gores G.J. Death receptor-mediated liver injury // *Semin. Liver. Dis.* – 2007. – 27(4). – P. 327-338.
2. Kiener P.A. Differential induction of apoptosis by Fas-Fas ligand interactions in human monocytes and macrophages / P.A. Kiener, P.M. Davis, G.C. Starling [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 185. – P. 1511-1516.
3. Youle R.J. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death / R.J. Youle, A. Strasser // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 47-59.
4. Ащеулова Т.В. Дистанційні маркери апоптозу при артеріальній гіпертензії / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова // *Здоровье ребенка.* – 2008. – № 2(8).
5. Ащеулова Т.В. Апоптоз: сигнальні шляхи та значення при кардіометаболічній патології. – Харків, 2016. – 110 с.
6. Волосовець О.П. Етіологія, патогенез, діагностика, лікування та профілактика сепсису новонароджених / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов // *Здоровье ребенка.* – 2006. – № 1.
7. Голубев А.М. Апоптоз при критических состояниях / А.М. Голубев, Е.Ю. Москалева, С.Е. Северин, Т.П. Веснянко // *Общая реаниматология.* – 2006. – II(5-6). – С. 184-190.
8. Епифанцева Н.Н. Сывороточные маркеры апоптоза при травматическом и ишемическом повреждении головного мозга / Н.Н. Епифанцева, Т.И. Борщикова, П.Г. Ситников, Ю.А. Чурляев и др. // *Общая реаниматология.* – 2009. – № 6. – С. 54-60.
9. Костюк О.О. Ранній неонатальний сепсис. Основні напрямки діагностики та лікування / О.О. Костюк, С.С. Шунько, Ю.Ю. Краснова // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* – 2014. – № 3(13). – С. 110-115.
10. Нетюхайло Л.Г. Механізми та роль апоптозу при опіках (огляд літератури) / Л.Г. Нетюхайло, Л.К. Іщейкіна, Я.О. Басараб // *Young Scientist.* – 2014. – № 1(04).

Колоскова О.К., Крецу Н.М.

Буковинский государственный медицинский университет

РОЛЬ АПОПТОЗА В ТЕЧЕНИИ СЕПСИСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**Аннотация**

Проблема неонатального сепсиса является одной из нерешенных проблем современной неонатологии. Критические состояния новорожденных, включая сепсис, часто сопровождаются развитием полиорганной недостаточностью, которая связана с гибелью клеток. Клинические и экспериментальные наблюдения позволяют предположить, что важную роль в механизме полиорганной несоответственности играет «программируемая гибель» клеток путем апоптоза. В последние годы в экспериментальных работах показано, что кардиомиоциты подлежат апоптозу под влиянием ишемии, иммунного воспаления и токсических факторов. Дальнейшее изучение плазматических маркеров апоптоза (ФНО- α , sFas / sFasL-система, p53 и bcl-2) в перспективе будет способствовать более детальному пониманию механизмов поражения кардиомиоцитов при сепсисе у новорожденных и способствовать оптимизации ранней диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: сепсис, апоптоз, плазматические маркеры апоптоза, кардиомиоциты.

Koloskova O.K., Kretsu N.M.

Bukovinian State Medical University

THE ROLE OF APOPTOSIS IN THE COURSE OF SEPSIS (LITERATURE REVIEW)**Summary**

The problem of neonatal sepsis is one of the unsolved problems of modern neonatology. The critical conditions of the newborn, including sepsis, are often accompanied by development of multiorgan dysfunction syndrome, which is associated with necrocytosis. Clinical and experimental observations suggest that the «programmable death» of cells by apoptosis plays important role in the mechanism of multiorgan mismatch. In recent years, experimental works have shown that cardiomyocytes are susceptible to apoptosis influenced of ischemia, immune inflammation and toxic factors. Further study of plasma markers of apoptosis (TNF- α , sFas / sFasL system, p53 and bcl-2) will contribute to a better understanding of mechanisms of cardiomyocytes damage in sepsis of newborns and help to optimize the early diagnosis of disease.

Keywords: sepsis, apoptosis, plasma markers of apoptosis, cardiomyocytes.